



血管新生促進作用を有する機能性粘膜調整材の開発に関する基礎的研究

著者	王 維奇
号	46
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第794号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00126742

氏 名（本籍）： 王 維 奇（中国）

学 位 の 種 類： 博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号： 歯 博 第 7 9 4 号

学位授与年月日： 2017 年 3 月 24 日

学位授与の要件： 学位規則第4条第1項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目： 血管新生促進作用を有する機能性粘膜調整材の開発に関する基礎的研究

論文審査委員：（主査）教授 菊 池 雅 彦
教授 佐々木 啓 一 教授 鈴 木 治

論文内容要旨

近年、種々の粘膜調整材が開発されている。これらは、床下粘膜に義歯性口内炎、褥瘡性潰瘍などが認められた義歯装着患者が新義歯作製する際、粘膜を正常な状態に回復させるために、前処置として補綴臨床で広く応用されている。粘膜調整材の創傷治癒効果は本材の特有の粘弾性特性を利用し、咬合圧を吸収することによる単なる自然治癒であり、個体の全身状態により、その治癒期間が大きく異なる。創傷治癒の過程には血管新生が不可欠であり、血管新生の促進により創傷治癒期間を短縮する事が可能であると考えられる。そこで本研究では、血流促進、抗菌・抗炎症作用を有する生薬成分を配合した材料を試作し、動的粘弾性、血管新生に及ぼす影響について検討を行い、創傷治癒効果の観点から義歯性口内炎、褥瘡性潰瘍の早期治癒が期待でき、さらに血管新生促進作用を有する機能性粘膜調整材の開発に向けた基礎的検討を行った。

本研究では可塑剤シトロフレックス A-4(ATBC)に5wt% エタノール (EtOH) を含有した液成分と、平均粒子径約 $20\mu\text{m}$ 、平均重量分子量約 10 万および 20 万の 2 種類の ethylmethacrylate ポリマー (PEMA-A, PEMA-B) の粉成分からなる試作試料に生薬オウギ (HQ) とタンニン (DS) を 1wt%, 5wt% および 10wt% 含有した 12 種類の組み合わせを試験片にし、 37°C 蒸留水中に 0, 1, 3, 7, 14 および 30 日浸漬保管後、動的粘弾性自動測定器 (DMA-Q800) を用いて、周波数 0.05 ～ 100Hz における各材料の貯蔵弾性率 (G')、損失弾性率 (G'') および損失正接 ($\tan \delta$) の測定を行った。血管新生試験は、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) とヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) を播種し作製した血管新生モデル上に各試料を設置し、 37°C CO_2 インキュベーター中で 3 日間の培養を行いながら、血管新生状況をリアルタイムで観察を行い、新生血管のチューブ面積、チューブ長さおよびブランチポイント数を解析した。

得られたデータは分散分析 (ANOVA) および SNK-test による多重比較を用い、危険率 5% で統計

処理を行った。

浸漬前における各材料の G' 、 G'' は材料間で有意差が認められ ($p<0.05$,ANOVA), 試作材料 PE-A-HQ-1% が他の材料により有意に低い値を示し, 粉末成分に PEMA-A を用いた試料が PEMA-B を用いた試料より有意に高い $\tan \delta$ の値を示し ($p<0.05$,ANOVA), 経時的に安定した粘弾性特性を示した。血管新生の実験においては生薬成分を 5wt% 以下含有したグループにおいて, HQ を用いた組み合わせでは DS を用いた試料より新生血管のチューブ面積, チューブ長さおよびブランチポイント数において高い値を示した。

以上の結果より, 生薬を配合することにより, 血管新生促進作用を有し, かつ耐久性にすぐれた機能性粘膜調整材の作製が可能であることが示唆された。

審査結果要旨

義歯装着者における褥瘡性潰瘍や義歯性口内炎に対して, 粘膜調整材の使用が効果を示すことがある。近年は様々な粘膜調整材が開発されており, 義歯装着者が新義歯を作製する際に, 床下粘膜を正常な状態に回復させるための前処置として臨床で応用されている。粘膜調整材の創傷治癒効果は, 本材の粘弾性特性により不均等な咬合圧を取り除く作用にある。この創傷治癒の過程においては, 血管新生が不可欠であるので, 血管新生を促進することができれば, 創傷治癒期間を短縮することが可能であると推察される。本研究では, 血管新生促進作用を有する機能性粘膜調整材を開発することを目的に, 粘膜調整材を想定した材料に血流促進, 抗菌・抗炎症作用を有する生薬成分を配合したものを試作し, 動的粘弾性および血管新生に及ぼす影響について検討を行った。

方法としては, 可塑剤シトロフレックス A-4(ATBC) に 5wt% エタノール (EtOH) を含有した液成分と, 平均粒子径約 $20\mu\text{m}$, 平均重量分子量約 10 万および 20 万の 2 種類の ethylmethacrylate ポリマー (PEMA-A, PEMA-B) の粉成分からなる試料に生薬オウギ (HQ) とタンニン (DS) を 1wt%, 5wt% および 10wt% 含有した 12 種類の組み合わせを試験片にし, 37°C 蒸留水中に 0, 1, 3, 7, 14 および 30 日浸漬保管後, 動的粘弾性自動測定器を用いて, 周波数 0.05 ~ 100Hz における各材料の貯蔵弾性率 (G'), 損失弾性率 (G'') および損失正接 ($\tan \delta$) の測定を行った。血管新生試験は, ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) とヒト皮膚線維芽細胞 (NHDF) を播種し作製した血管新生モデル上に各試料を配置し, 37°C CO_2 インキュベーター中で 3 日間の培養を行いながら, 血管新生状況をリアルタイムで観察を行い, 新生血管のチューブ面積, チューブ長さおよびブランチポイント数を解析した。統計解析は, 分散分析 (ANOVA) および SNK-test による多重比較を用い, 有意水準は 5% とした。

その結果, 浸漬前における各材料の G' 、 G'' は材料間で有意差が認められ ($p<0.05$,ANOVA), 試作材料 PE-A-HQ-1% が他の材料により有意に低い値を示し, 粉末成分に PEMA-A を用いた試料が PEMA-B を用いた試料より有意に高い $\tan \delta$ の値を示し ($p<0.05$,ANOVA), 経時的に安定した粘弾性特性を示した。血管新生の実験では, 生薬成分を 5wt% 以下含有したグループにおいて, HQ を用いた組み合わせでは DS を用いた試料より新生血管のチューブ面積, チューブ長さおよびブランチポイント数において高い値を示した。

本研究により, 生薬を配合することで血管新生促進作用を有し, かつ耐久性にすぐれた機能性粘膜調整材の開発が可能であることが示唆された。この成果は, 今後の有床義歯の臨床と患者の QOL 向上に大きく貢献すると期待されることから, 本論文は博士 (歯学) の学位に相応しいものと判断する。